

## 抗菌薬ブレイクポイント委員会報告

一呼吸器感染症、敗血症および尿路感染症におけるブレイクポイント：新規抗菌薬の追加（2009年）—

日本化学療法学会抗菌薬ブレイクポイント委員会

委員長：門田淳一（大分大学医学部総合内科学第二）

委員：石井良和（東邦大学医学部微生物・感染症学）

草地信也（東邦大学医学部外科学第三）

草野展周（岡山大学病院中央検査部）

二木芳人（昭和大学医学部臨床感染症学）

比嘉 太（琉球大学医学部感染病態制御学）

平松和史（大分大学医学部附属病院感染制御部）

堀 誠治（東京慈恵会医科大学薬理学）

村谷哲郎（産業医科大学医学部泌尿器科学）

森田邦彦（同志社女子大学薬学部臨床薬剤学）

## はじめに

日本化学療法学会では、これまで抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会として抗菌薬のブレイクポイントについて検討を行い、呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症における臨床的なブレイクポイントを設定してきた（Chemotherapy 42: 906-914, 1994, 日本化学療法学会雑誌 45: 712-726, 1997, 日本化学療法学会雑誌 45: 757-761, 1997, 日本化学療法学会雑誌 53: 557-559, 2005）。

感受性測定法については、抗菌薬感受性測定法検討委員会や抗菌薬感受性試験微量液体希釈法検討委員会がその役割を担い、さらに臨床試験のプロトコール策定について議論される臨床評価委員会も存在している。こうしたことから抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会という委員会名称では、何を議論する委員会であるか会員に対して不明瞭であるという意見があり、抗菌薬ブレイクポイント委員会と名称の変更を行った。

前回までの委員会報告以降、新たに検討した抗菌薬について、臨床的ブレイクポイントを設定したので報告する。呼吸器感染症および敗血症については、臨床試験での体内動態成績等から臨床的ブレイクポイント理論値を算出した（Chemotherapy 42: 906-914, 1994）。さらに主に二重盲検比較試験等における臨床効果との比較を行い、計算式で得られたブレイクポイント理論値の妥当性について検証し、ブレイクポイントを以下のように設定した。また尿路感染症についても、これまで設定されていなかった抗菌薬に関して、これまで用いられてきた計算式（日本化学療法学会雑誌 45: 712-726, 1997）を用いてブレイクポイントを算出し、その相当性について議論を行い、下記のように設定した。

本ブレイクポイントは平成20年に暫定案としてホームページ上に公表し、会員より寄せられたパブリックコメントを反映して、報告するものである。

## 1. 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

## a) カルバペネム系薬

Doripenem (DRPM：静注) について検討を行った。理論値計算式に基づいて算出し、各種臨床試験における臨床効果と分離菌のMICとの関係から検討した結果、肺炎でのブレイクポイントを  $1 \mu\text{g/mL}$ 、慢性気道感染症のブレイクポイントを  $0.5 \mu\text{g/mL}$  とした（表1）。

## b) フルオロキノロン系薬

Moxifloxacin (MFLX：経口) について検討を行った。本薬剤の体内動態から理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、臨床試験成績との比較検討から肺炎でのブレイクポイントを  $4 \mu\text{g/mL}$ 、慢性気道感染症のブレイクポイントを  $4 \mu\text{g/mL}$  とした（表1）。

## c) オキサゾリジノン系薬

Linezolid (LZD：静注，経口) について検討を行った。本薬剤の体内動態から理論値計算式に基づいて算出したところ、肺炎でのブレイクポイントは  $4 \mu\text{g/mL}$  となる。MRSA 肺炎における本薬剤の臨床効果と分離菌のMICの関連を検討すると、有効率はMICが  $1 \mu\text{g/mL}$  の場合81.8%であったが、 $2 \mu\text{g/mL}$  では23.1%であった。しかし、 $4 \mu\text{g/mL}$  以上の菌株は分離されておらず、MIC  $2 \mu\text{g/mL}$  が分離された症例は13例と少ないことからMIC値  $2 \mu\text{g/mL}$  の症例の検討が十分とは言えなかった。今回の検討では暫定的にブレイクポイントは  $2 \mu\text{g/mL}$  とすることとしたが、今後の検討が必要である。またLZDの体内動態は経口薬、静注薬もほぼ同じであることからブレイクポイントも同一とした（表1）。

## 2. 敗血症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

## a) カルバペネム系薬

Doripenem (DRPM: 静注) について検討を行った。理論値計算式に基づいて算出し、各種臨床試験における臨床効果と分離菌のMICとの関係から検討した結果、敗血症でのブレイクポイントを  $0.5 \mu\text{g/mL}$  とした (表2)。

## 3. 尿路感染症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

## a) ペニシリン系薬

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC (1:4 製剤): 静注) について検討を行った。本薬剤の体内動態から理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、これまで策定されている他薬剤ブレイクポイント値との整合性について検討した結果、複雑性膀胱炎でのブレイクポイントを  $16 \mu\text{g/mL}$ 、複雑性腎盂腎炎でのブレイクポイント値を  $8 \mu\text{g/mL}$  とした (表3)。

## b) セフェム系薬

Cefepime (CFPM: 静注) について検討を行った。本薬剤の体内動態から理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、これまで策定されている他薬剤ブレイクポイント値との整合性について検討した結果、複雑性膀胱炎でのブレイクポイントを  $32 \mu\text{g/mL}$ 、複雑性腎盂腎炎でのブレイクポイント値を  $16 \mu\text{g/mL}$  とした (表3)。

## c) カルバペネム系

Doripenem (DRPM: 静注), biapenem (BIPM: 静注) について検討を行った。両薬剤の体内動態から理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、これまで策定されている他薬剤ブレイクポイント値との整合性について検討した結果、DRPM では複雑性膀胱炎でのブレイクポイントを  $16 \mu\text{g/mL}$ 、複雑性腎盂腎炎でのブレイクポイント値を  $8 \mu\text{g/mL}$  とした (表3)。また BIPM では複雑性膀胱炎でのブレイクポイントを  $8 \mu\text{g/mL}$ 、複雑性腎盂腎炎でのブレイクポイント値を  $4 \mu\text{g/mL}$  とした (表3)。

## d) ペネム系薬

Faropenem (FRPM: 経口) について検討を行った。FRPM  $0.3 \text{ g} \times 3$  投与では半減期が  $0.85 \sim 1.01$  であり、半減期  $1.01$  を採用した場合ブレイクポイント計算値は  $6$  となるが、今回は半減期  $0.85$  を採用し、ブレイクポイント計算値  $3$  とした。この数値を理論値計算式に代入しブレイクポイントを算出し、これまで決定されたブレイクポイント値との整合性を検討した。その結果、複雑性膀胱炎でのブレイクポイントを  $2 \mu\text{g/mL}$ 、複雑性腎盂腎炎でのブレイクポイント値を  $1 \mu\text{g/mL}$  とした (表3)。

表1. 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

	投与量	投与方法	肺炎 ブレイク ポイント	慢性気道 感染症 ブレイク ポイント
MFLX	0.4 g	$\times 1 \text{ po}$	4	4
LZD	0.6 g	$\times 2 \text{ div or po}$	2	—
DRPM	0.25 g	$\times 2 \text{ div}$	1	0.5

表2. 敗血症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

	投与量	投与方法	敗血症ブレイクポイント
DRPM	0.25 g	$\times 2 \text{ div}$	0.5

表3. 尿路感染症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

	投与量	投与方法	計算値	複雑性膀胱炎 ブレイクポイント	複雑性腎盂腎炎 ブレイクポイント
TAZ/PIPC	2.5 g	$\times 2 \text{ div}$	24	16	8
CFPM	1 g	$\times 2 \text{ div}$	48	32	16
DRPM	0.25 g	$\times 2 \text{ div}$	24	16	8
BIPM	0.3 g	$\times 2 \text{ div}$	12	8	4
FRPM	0.2 g	$\times 3 \text{ po}$	3	2	1
	0.3 g	$\times 3 \text{ po}$	3	2	1
GFLX	0.2 g	$\times 2 \text{ po}$	6	4	2
PUFX	0.2 g	$\times 2 \text{ po}$	6	4	2
PZFX	0.5 g	$\times 2 \text{ div}$	12	8	4

## e) フルオロキノロン系薬

Gatifloxacin (GFLX : 経口), prulifloxacin (PUFX : 経口), pazufloxacin (PZFX : 静注) について検討を行った。GFLX, PUFX については, 両薬剤の体内動態から理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し, これまで策定されている他薬剤ブレイクポイント値との整合性について検討した結果, GFLX, PUFX では複雑性膀胱炎でのブレイクポイントを  $4 \mu\text{g/mL}$ , 複雑性腎盂腎炎でのブレイクポイント値を  $2 \mu\text{g/mL}$  とした (表 3)。

PZFX は注射用ニューキノロン系薬であるが, ニューキノロン系薬として計算式に代入し算出した場合ブレイクポイント計算値は 3 となるが, 注射薬として算出した場合は 12 となる。今回は注射薬として計算し, 複雑性膀胱炎でのブレイクポイントを  $8 \mu\text{g/mL}$ , 複雑性腎盂腎炎でのブレイクポイント値を  $4 \mu\text{g/mL}$  とした (表 3)。

## おわりに

現在のブレイクポイント計算式では 1 日投与回数の変更に対応しているものではなく, PK-PD の観点からも今後検討する必要がある。また尿路感染症においては臨床効果検討がなされておらず, 今後データの集積を行う必要がある。